

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 612**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06 (2006.01)

A61N 1/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2008 PCT/IB2008/003361**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009 WO09044289**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2008 E 08835357 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2167194**

54 Título: **Tratamiento del cáncer usando campos electromagnéticos en combinación con terapia fotodinámica**

30 Prioridad:

06.03.2007 US 893173 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.08.2017

73 Titular/es:

**NOVOCURE LTD. (100.0%)
MATAM CENTER P.O. BOX 15022
319805 HAIFA, IL**

72 Inventor/es:

PALTI, YORAM

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 629 612 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

Tratamiento del cáncer usando campos electromagnéticos en combinación con terapia fotodinámica

Descripción

- 5 FONDO
- 10 **[0001]** Drogas y radioterapia son los enfoques convencionales para el tratamiento del cáncer. Un ejemplo es Cisplatino o cis-diaminodicloroplatino (II) (CDDP), que es un fármaco de quimioterapia a base de platino usado para tratar diversos tipos de cáncer, incluyendo sarcomas, algunos carcinomas (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de ovario), linfomas y tumores de células germinales. Fue el primer miembro de su clase, que ahora también incluye carboplatino y oxaliplatino. El cisplatino actúa reticulando el ADN de varias maneras diferentes, de una manera que no es específica del ciclo celular, lo que hace imposible que las células que se dividen rápidamente dupliquen su ADN para la mitosis. El ADN dañado desencadena mecanismos de reparación del ADN, que activan la apoptosis cuando la reparación resulta imposible.
- 20 **[0002]** Otro ejemplo es paclitaxel, más comúnmente conocido por el nombre comercial Taxol®, que es un miembro de la familia más grande de compuestos conocidos como taxanos. Actualmente, el paclitaxel se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama, de ovario, ciertos cánceres pulmonares de células no pequeñas, y el sarcoma de Kaposi. Este potente fármaco anti-neoplásico; se une a la región N-terminal de tubulina y promueve la formación de los microtúbulos altamente estables que resisten depolimerización, evitando así la división celular normal y detención del ciclo celular en la fase G₂/M. El daño en los microtúbulos induce la apoptosis a través de una vía dependiente de JNK en la fase temprana seguida de una vía independiente de JNK, quizás relacionada con la activación de la quinasa de proteína A o de quinasa Raf-1, que da como resultado la fosforilación de Bcl-2. El metabolito principal en microsomas de hígado humano es 6'-hidroxipaclitaxel (6'-OHP). Esta conversión enzimática puede utilizarse como una potencial reacción de marcador para el CYP2C8 humano.
- 30 **[0003]** Una modalidad de tratamiento del cáncer adicional que se ha introducido recientemente es la terapia fotodinámica (PDT). PDT es un área de crecimiento rápido de tratamiento médico. Las enfermedades que pueden ser tratadas con éxito por PDT incluyen cáncer de piel, tumores cerebrales, tumores bajo la superficie de la piel y tumores localizados en el revestimiento de los órganos internos. La terapia fotodinámica implica el uso de colorantes activados por luz (fotosensibilizadores) que preferiblemente se localizan en células diana (por ejemplo, en tumores) pero no en células normales y sanas. Los fotosensibilizadores utilizan la energía de la luz de tratamiento para producir una especie de oxígeno citotóxico que mata células cancerosas o enfermas. Esta especie tóxica de oxígeno no es un radical, sino que es en realidad un estado excitado de oxígeno. El estado excitado es más reactivo que el oxígeno ordinario, y los átomos están en un estado de giro cuántico distinto al que normalmente es el caso. La TFD también puede funcionar destruyendo los vasos sanguíneos que alimentan las células cancerosas y ayudando al sistema inmunológico a atacar el cáncer.
- 40 **[0004]** PDT, usando el fármaco Photofrin®, ahora ha sido aprobado como una terapia para un número limitado de aplicaciones en diversas partes del mundo, incluyendo el Reino Unido y ahora está claro que hay algunas indicaciones en las que PDT es al menos tan bueno y posiblemente mejor que los tratamientos alternativos. Sin embargo, hay que hacer hincapié en que la TFD sigue siendo en gran medida una terapia experimental y actualmente sólo es aplicable a una gama muy pequeña de pacientes. Esta limitación se debe en parte al hecho de que la mayoría de los tumores se encuentran en áreas donde la luz de fuentes externas no es efectiva. Para superar este problema los catéteres, que tienen fuentes de luz en su punta, se insertan a través de la piel (o una cavidad natural como el tracto GI) en el cuerpo.
- 50 **[0005]** Dependiendo de la parte del cuerpo a tratar, las sustancias fotosensibilizantes se inyectan o bien por vía intravenosa en la zona enferma o se aplican a la piel. El fotosensibilizador se acumula selectivamente en la región del tumor. Después de dejar tiempo para que se produzca la acumulación, se aplica una fuente de luz al área a tratar. La luz hace que el fármaco reaccione con el oxígeno, que forma un químico que mata las células cancerosas. Debido a que la sangre y la melanina son relativamente absorbentes en las longitudes de onda visibles más cortas, es preferible usar luz infrarroja. Por lo tanto, el fotosensibilizador ideal tiene un pico de absorbancia en la parte infrarroja del espectro. Esto asegura que la luz utilizada en el tratamiento es capaz de penetración máxima a través del tejido sano para llegar al tumor. Sin embargo, se pueden seleccionar otras longitudes de onda según la absorción y la sensibilidad de las diversas sustancias utilizadas.
- 60 **[0006]** Diodos emisores de luz (LED) se consideran una fuente de luz apropiada para PDT. Los LEDs tienen un ancho de banda relativamente estrecho (generalmente de 20 a 30 nm), y están disponibles en una amplia gama de longitudes de onda, incluyendo el infrarrojo cercano (NIR) y el infrarrojo (IR) de 650 nm a 950 nm. La flexibilidad proporcionada por las técnicas chip-on-board permite fabricar iluminadores LED personalizados para diversas aplicaciones PDT.
- 65 **[0007]** En tratamientos de terapia fotodinámica más establecidos, tal como la terapia del cáncer de piel, la zona enferma se expone a una luz de área LED durante un tiempo de exposición precisamente calculado. En las áreas de

tratamiento más nuevas o más experimentales, las matrices LED en miniatura se insertan realmente en los tejidos o se colocan en catéteres y se mueven a través del cuerpo. En algunos procedimientos, los LEDs se fijan a un sustrato flexible y compacto. Sin embargo, para cualquier tumor situado a más de 1 cm de distancia de la superficie accesible, debe implantarse la fuente de luz. Ya que los LEDs deben estar conectados a una fuente de alimentación para funcionar, esto generalmente requiere que los conductores conecten el LED u otra fuente de luz a un dispositivo externo. Dado que la duración de un tratamiento eficaz puede ser larga, incluso semanas, los alambres que penetran en la piel pueden provocar contaminación, disfunción y malestar significativo.

[0008] US 5.571,152 da a conocer una fuente de luz LED en miniatura implantable, que está provisto de la energía por un campo magnético inalámbrico.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] Por consiguiente, la presente invención proporciona un aparato para exponer simultáneamente una región diana dentro del cuerpo de un sujeto a la luz y un campo eléctrico cuando es accionado por una fuente de tensión alterna, comprendiendo el aparato: al menos dos electrodos configurados de manera que cuando los electrodos se aplican al cuerpo de un sujeto y son accionados por la fuente de tensión de CA, un campo eléctrico de CA está acoplado en la región de destino; y un circuito emisor de luz adaptado para ser accionado por el campo eléctrico CA y que es embebido dentro del cuerpo del sujeto, en el que el circuito emisor de luz tiene un primer y un segundo terminales, de tal manera que, cuando el primer y segundo terminales estén posicionados con respecto al campo eléctrico de CA de modo que un gradiente de voltaje de CA suficientemente grande para accionar el circuito emisor de luz aparece entre el primer y segundo terminales, el circuito emisor de luz es accionado para iluminar la región de destino.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0010]

FIG. 1 es una ilustración esquemática de un conjunto de iluminación implantable con múltiples LEDs.

FIG. 2 es una representación esquemática de un experimento en el que un LED fue implantado en un conejo y activado por la aplicación de un campo AC.

FIG. 3 representa un circuito equivalente para un LED implantado.

FIG. 4 representa el impacto de la orientación del LED con respecto al campo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

[0011] Como se describe en US-A-6.868.289, US-A-7.016.725, US-A-7.565.205 y US-A-7.917.227, campos eléctricos alternos de frecuencia intermedia (100-300 kHz), denominados TTFields, dañan, así como inhiben el crecimiento de numerosos tipos de células cancerosas in vitro e in vivo. La eficacia del tratamiento se potencia mediante la aplicación secuencial de campos de direcciones variables y mediante el uso de electrodos aislados especiales.

[0012] TTFields actúan por dos mecanismos de acción: En primer lugar, se interrumpe el proceso de polimerización-despolimerización normal de los microtúbulos del huso durante la mitosis. En segundo lugar, causan una disrupción física de las células hacia el final de la citocinesis produciendo una fuerza unidireccional sobre todos los constituyentes intracelulares de carga, polares y polarizables, empujándolos hacia el estrecho cuello entre las dos células hijas. Véase Kirson, ED, et al, I Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields, Cancer Res, 2004. 64-(9): p. 3288-95, que se incorpora aquí como referencia.

[0013] Se encontró que la eficacia terapéutica de TTFields era alta y el índice terapéutico (sin efectos secundarios) extremadamente alto, sin embargo, la duración del tratamiento fue relativamente larga y las intensidades de campo requeridas fueron relativamente altas. Con el fin de mejorar la eficacia del tratamiento, esta invención está diseñada para mejorar la eficacia del tratamiento de TTFields mediante la combinación con tratamiento fotodinámico, PDT.

[0014] PDT, o terapia fotodinámica implica el uso de tintes activados por luz (fotosensibilizadores) que preferiblemente se localizan en las células diana (por ejemplo, en tumores), pero no en las células normales y sanas. Cuando se iluminan por una fuente de luz apropiada, los fotosensibilizadores utilizan energía de la luz de iluminación para producir agentes citotóxicos tales como especies de oxígeno que matan células cancerosas o enfermas.

[0015] En algunas realizaciones preferidas, los LED se utilizan para proporcionar la iluminación, y los LEDs están se activan por TTFields (en lugar de utilizar cables conductores conectados a un suministro de energía). Se puede utilizar un solo LED o varios LED conectados en paralelo para proporcionar la iluminación.

[0016] FIG. 1 muestra una disposición esquemática de un sistema que utiliza múltiples LED 30 conectados en paralelo que están incorporados en un conjunto 26 que se implanta en el cuerpo tratado 21 cerca de un tumor

interno 25. Tal como se describe en los documentos US-A-6.868.289 y US-A-7.089.054, el tratamiento TTF se consigue preferiblemente usando electrodos aislados especiales 23 colocados sobre la superficie del cuerpo 21. El aislamiento en los electrodos 23 tiene preferiblemente una constante dieléctrica extremadamente alta de tal manera que en la gama de frecuencias utilizada, preferiblemente de 100KHz a 500KHz, la impedancia del aislamiento sobre la cara de los electrodos 23 es significativamente menor que la de los tejidos de tal manera que la mayor parte de la caída potencial está en los tejidos. Las intensidades de campo preferidas para el tratamiento con TTF están en el intervalo de 1-10 V/cm. Por lo tanto, si los conductores 28, 28' y los correspondientes puntos de contacto expuestos 29, 29' del conjunto de LED 26 están posicionados en una orientación apropiada con respecto a la dirección del campo eléctrico y la distancia D entre ellos es tal que la diferencia potencial es de aproximadamente 2 - 5V (tal como se indica por las líneas de potencial iguales 32), los LED 30 se iluminarán cuando se aplique el campo de CA.

[0017] Debido a que los LED 30 se iluminan cuando se aplica el campo de CA, se proporciona la iluminación simultáneamente con el tratamiento por TTFields. Por lo tanto, cuando un agente de sensibilización adecuado está presente en el tumor, se obtienen simultáneamente los efectos terapéuticos TTF más TFD combinados. La inserción de la figura 1 representa los detalles del conjunto de LED implantado en el tumor 25. En este caso, los haces de luz tienen forma cónica 31 y están orientados para cubrir la mayor parte del área del tumor. El número y las posiciones de los LED individuales 30 se pueden ajustar para la aplicación a mano para cubrir toda la zona del tumor.

[0018] FIG. 2 es una representación esquemática de experimentos en los que se implantó un solo LED 5 en un conejo 13 y se aplicaron TTFields al conejo por medio de electrodos aislados externos 23. Cuando el campo no se aplicó, el LED 5 permaneció apagado. Cuando se aplicó el campo, el LED 5 implantado se iluminó, y un punto de iluminación fue visible a través de la piel intacta del conejo.

[0019] LEDs típicos generan salida de luz significativa a corriente de alrededor de 2-10 mA, con una caída de voltaje a través del LED en el intervalo de aproximadamente 2-5 V. Esto significa que su resistencia hacia adelante es de aproximadamente $1\text{ K}\ \Omega$. (La resistencia inversa es obviamente mucho más alta). Si el área de contacto entre cada uno de los contactos de metal, los cuales están conectados a los dos conductores del LED, es de aproximadamente 1 mm^2 o más, la resistencia de contacto sólo será de unos pocos ohmios. El tejido típico (por ejemplo, músculo) tiene una resistencia específica de $100\ \Omega\text{-cm}$. Por lo tanto, si se utilizan campos de 1 V/cm o más, cuando la trayectoria de la distancia D entre los puntos de contacto a lo largo de las líneas si el campo es del orden de 2 cm o más, la caída potencial entre los puntos de contacto será 2 V o más, que es suficiente para iluminar el LED.

[0020] FIG. 3 representa un circuito equivalente para un solo LED 5 con conductores 7 que terminan en puntos de contacto 1. Obsérvese que las resistencias 2, 6 indicadas en esta figura no son resistencias reales sino que son las resistencias de un circuito equivalente donde la resistencia 6 representa la resistencia directa del LED, y la resistencia 2 representa la resistencia del tejido en el que se implanta el LED, que está en paralelo con el LED. Dado que la resistencia de avance del LED 6 es significativamente más grande que la resistencia 2 del tejido (en el orden de $1.000\ \Omega$ para los LED vs. $100\ \Omega$ para el tejido) y también es significativamente más grande que la resistencia de los contactos, la resistencia directa 6 del LED no afecta a la caída de potencial a un nivel significativo, por lo que la corriente del LED será la requerida 2 mA cuando el LED se encuentra en un campo de 1 V/cm , con los contactos separados entre sí por una distancia de 2 cm). Para el tejido de grasa o el cerebro, donde la resistencia específica puede ser de $500\ \Omega\text{-cm}$, la intensidad de campo o la distancia entre los contactos se deben aumentar para compensarse.

[0021] FIG. 4 ilustra el impacto de la orientación del LED con respecto al campo. El LED 5 debe estar orientado de modo que la diferencia de potencial entre los dos puntos de contacto 1, 1' sea adecuada para accionar el LED 5. En un campo homogéneo, la orientación paralela (orientación A en la FIG. 5) es óptima, y esta es la orientación que se usó en el experimento de conejo representado en la FIG. 2. Si el LED está orientado en un ángulo diferente con respecto al campo, la diferencia de potencial resultante es una función del coseno del ángulo entre la línea que conecta los puntos de contacto y la dirección del campo (ángulo α en la FIG. 4). Tenga en cuenta que la distancia entre los contactos puede establecerse en un valor particular en previsión de las intensidades de campo que se generarán en el tejido.

[0022] Cuando el eje del LED está orientado paralelo a los electrodos generadores de campo (orientación B en la FIG. 4), la orientación de los puntos de contacto es normal a las líneas de fuerza 10, es decir, paralela a las líneas equipotenciales 11, y voltaje no se induce a través del LED, por lo que no se ilumina. Esta característica, tomada junto con el voltaje de umbral de activación del LED, se puede utilizar para activar o desactivar la iluminación según se requiera. Por ejemplo, cuando sólo se requiere un tratamiento TTFields sin PDT, la orientación del campo o la intensidad pueden ajustarse de tal manera que la diferencia de potencial entre los contactos del LED permanezca por debajo del umbral de activación del LED.

[0023] Opcionalmente, un resistor o un circuito activo se puede añadir para ajustar la caída de potencial a un nivel óptimo. Opcionalmente, se puede usar un circuito limitador y limitador de corriente adecuado para evitar que el LED se quema, cuyo diseño será evidente para las personas especializadas en las técnicas pertinentes. Por ejemplo, se puede añadir una resistencia en serie con el LED, con un diodo Zener conectado en paralelo con la combinación en serie de la resistencia y el LED. Se pueden utilizar dos diodos Zener de polaridad opuesta para ocuparse tanto de

los voltajes de avance como de retroceso.

[0024] Prácticamente cualquier LED estándar se puede utilizar, pero la emisión espectral del LED preferiblemente debe corresponder al espectro de absorción o la activación óptima de la molécula sensibilizada por la luz. En los casos en que los espectros de absorción no pueden ser emparejados por un LED, se pueden utilizar LEDs que emiten luz blanca. Ejemplos de LEDs adecuados son el HLMP-CW24-SV0 de Agilent Technologies, el NSPW300BS de Nichia, y las series TLHB440, TLHG440, TLHO440, TLHP440, TLHR440, TLHY440 de LEDs de Vishay.

[0025] Una ventaja de esta combinación es el efecto terapéutico dual y el hecho de que ambos efectos se pueden obtener en los órganos internos, sin la necesidad de utilizar conductores de cables que penetran en la superficie del cuerpo (piel u otros tipos de revestimiento).

[0026] En realizaciones alternativas los LEDs pueden sustituirse por otras fuentes de luz. También pueden incluirse: lámparas incandescentes de bajo voltaje, fuente de luz fluorescente, fuente de luz de halógeno, etc. También, tintes sensibles al voltaje, como parte del implante, o como cromóforos añadidos a los fotosensibilizadores o como parte de moléculas inyectadas al paciente junto con los fotosensibilizadores de modo que se unen a células similares. Los tintes sensibles al voltaje, unidos a moléculas u otras entidades que se unen a las células relevantes durante largos períodos de tiempo, también pueden usarse sistemáticamente o localmente.

[0027] Al no mostrar TFields efectos tóxicos sistémicos, los campos se pueden utilizar en combinación con otros tratamientos contra el cáncer con un efecto sinérgico debido a los diferentes mecanismos de acción por los que los diversos tratamientos actúan. Ejemplos de otros tratamientos contra el cáncer que se pueden combinar con TFields incluyen, pero no se limitan a cinco categorías generales:

Las primeras categorías son la cirugía, incluyendo pero no limitado a cirugía abierta, cirugía laparoscópica, cirugía de resección mínima, cirugía de reducción de masa, cirugía de re-sección completa, etc.

La segunda categoría son las técnicas locales de ablación que incluyen pero no se limitan a radiocirugía, ablación por RF y ultrasonido enfocado.

La tercera categoría es la radiación ionizante usando varios regímenes de dosificación y enfoque, incluyendo pero no limitado a radiación de órgano entero (por ejemplo, cerebro), radiación regional (por ejemplo, forma de Y), radiación focal, radiación de dosis única, radiación de dosis fraccionada y radiación de dosis hiperfraccionada.

La cuarta categoría es la quimioterapia, incluyendo, pero sin limitarse a {a} agentes alquilantes que actúan principalmente mediante la formación de enlaces covalentes entre las bases de ADN, incluyendo pero sin limitarse a mostaza nitrogenada (por ejemplo, ciclofosfamida), aziridinas y epóxidos (por ejemplo, tiopeta), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosureas (por ejemplo, BCNU y CCNU), derivados de hidrazina y triazina (por ejemplo, Procarbazona y Temozolomida); {b} Cisplatino y sus análogos que actúan formando aductos de ADN que conducen a un enlace intra-cadena e inter-hebra que conduce a la formación de filamentos de ADN, incluyendo, pero sin limitarse a, carboplatino, cisplatino y oxaliplatino; {c} Antimetabolitos incluyendo pero sin limitarse a inhibidores de metabolismo de folato (por ejemplo, Metotrexato, Trimetrexato, Tomudex), 5-fluoropirrimidinas (por ejemplo, 5-FU), Fluoropirrimidinas Orales (por ejemplo, Tegafur, Uracilo, Capecitabina), análogos de nucleosida (por ejemplo, citarabina, gemcitabina y 6-tiopurinas (por ejemplo, 6-MP y 6-TG); {d} Agentes Interactivos de Topoisomerasa que afectan a los estados topológicos del ADN interfiriendo o modulando la escisión del ADN, la etapa de la hebra y la ligadura, incluyendo pero sin limitarse a Etopósido y Teniposida), análogos de Camptothecin, Antraciclinas (por ejemplo, Doxorubicina, Daunorubicina, Epirubicina, Idarubicina), Mitoxantrona y Losoxantrona y Dactinomicina; {e} Agentes Antimicrotubulares que interfieren con la polimerización/despolimerización apropiada de microtúbulos, incluyendo pero sin limitarse a alcaloides de Vinca (por ejemplo, Vincristina, Vinorelbina y Vinblastina), Taxanos (por ejemplo Paclitaxel, Docetaxel), y Fosfato de Estramustina y {f} numerosos agentes misceláneos que no pueden clasificarse en ninguno de los grupos anteriores, incluyendo pero sin limitarse a Suramina, Bleomicina, L-Asparaginasa y Amifostina.

La quinta categoría son terapias biológicas, que incluyen pero no se limitan a {a} Inteferones; {b} Interleuquina-2; {c} Terapias hormonales que incluyen pero no se limitan a tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, medroxiprogesterona y megestrol, inhibidores de aromatasa, análogos de GN-RH, antiandrógenos, dietilestilbesterol y estradiol y octreotida; {d} Agentes de diferenciación que catalizan la diferenciación de células cancerosas en sus formas maduras (diferenciadas) y luego a la muerte celular programada, incluyendo pero sin limitarse a Retinoides (por ejemplo, Todo-Trans-Ácido Retinoico), Trióxido Arsénico, Inhibidores de Deacetilasa de Histona, Vitamina D y Citocinas; {e} Anticonceptivos Monoclonales Terapéuticos; y {f} agentes contra la angiogénesis (por ejemplo, inhibidores de VEGF).

[0028] Al no mostrar TFields efectos tóxicos sistémicos, parece que TFields se pueden aplicar a los pacientes antes, durante y/o después de cualquier otro tratamiento anti-cáncer para atacar el cáncer mediante el uso de dos

modalidades diferentes. Además, puede ser posible reducir la toxicidad de los tratamientos anticancerígenos actuales mediante el uso de dosis más bajas de estos agentes junto con TTFields, y aún así mantener el perfil de eficacia existente. Las dosis, las resistencias y el momento de los diversos tratamientos pueden cambiarse para optimizar los resultados deseados. Habrá que tenerse en cuenta que el régimen de combinación más beneficioso puede diferir considerablemente dependiendo del tipo de cáncer tratado, del estadio exacto de la enfermedad y del tipo de tratamiento anticancerígeno utilizado, debería ser relativamente sencillo determinar experimentalmente la mejor combinación de regímenes. TTFields también se pueden aplicar junto con más de uno de los otros métodos anticancerígenos (por ejemplo, con PDT más otra terapia).

5

10 **[0029]** Obsérvese que realizaciones anteriormente descritas son implementaciones meramente preferidas de la invención, y numerosas realizaciones alternativas y variaciones serán evidentes para los expertos en las técnicas relevantes, y se incluyen dentro del alcance de la invención.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

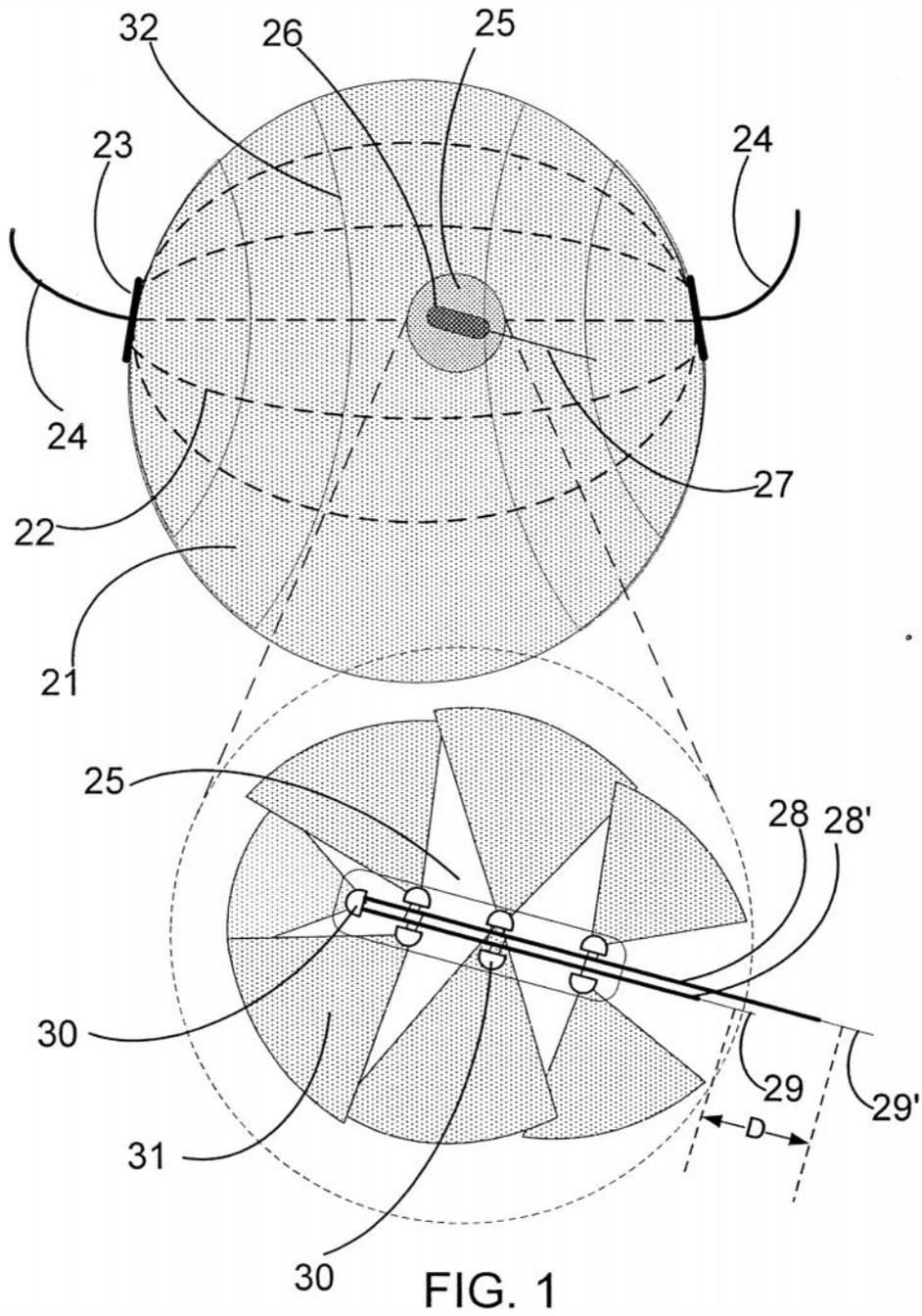
Reivindicaciones

- 5 1. Un aparato para exponer simultáneamente una región diana (25) dentro del cuerpo de un sujeto a la luz y un campo eléctrico cuando es accionado por una fuente de tensión alterna, comprendiendo el aparato:

 Al menos dos electrodos (23) configurados de manera que, cuando los electrodos (23) se aplican al cuerpo de un sujeto y son accionados por la fuente de tensión de CA, un campo eléctrico CA está acoplado en la región diana (25); y

10 Un circuito emisor de luz (26) adaptado para ser accionado por el campo eléctrico de corriente alterna y que es embebible dentro del cuerpo del sujeto, en el que el circuito emisor de luz (26) tiene un primer y un segundo terminal (29, 29'), de modo que, cuando el primer y segundo terminal (29, 29') están posicionados con respecto al campo eléctrico de CA de manera que un gradiente de voltaje de CA suficientemente grande para accionar el circuito emisor de luz (26) aparece entre el primer y segundo terminal (29, 29'), el circuito emisor de luz (26) es accionado para iluminar la región diana (25).

- 20 2. El aparato de la reivindicación 1, en el que el circuito emisor de luz (26) comprende una pluralidad de fuentes de luz (30), preferiblemente dispuestas en paralelo.
- 25 3. El aparato de la reivindicación 1, en el que el circuito emisor de luz (26) comprende uno o más diodos emisores de luz (30).
4. El aparato de la reivindicación 1, en el que el primer y segundo terminal (29, 29') están separados entre sí por una distancia (D) comprendida entre 0,5 cm y 5 cm, preferiblemente al menos 2 cm.
- 30 5. El aparato de la reivindicación 1, en el que una superficie de los electrodos (23), la cual está en contacto con el cuerpo del sujeto, está aislada, y el campo eléctrico AC está acoplado capacitivamente a la región diana (25).



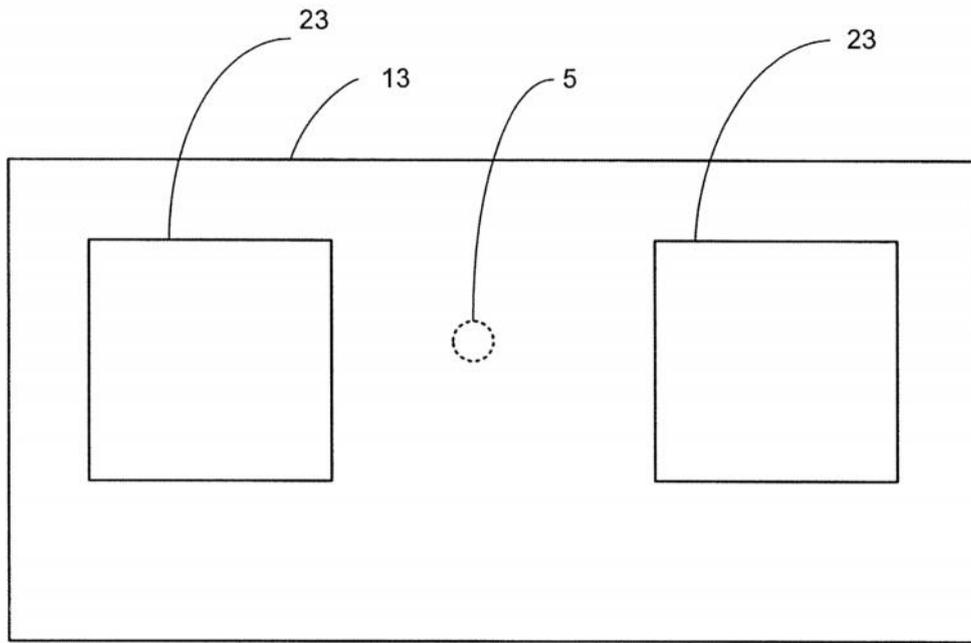


FIG. 2

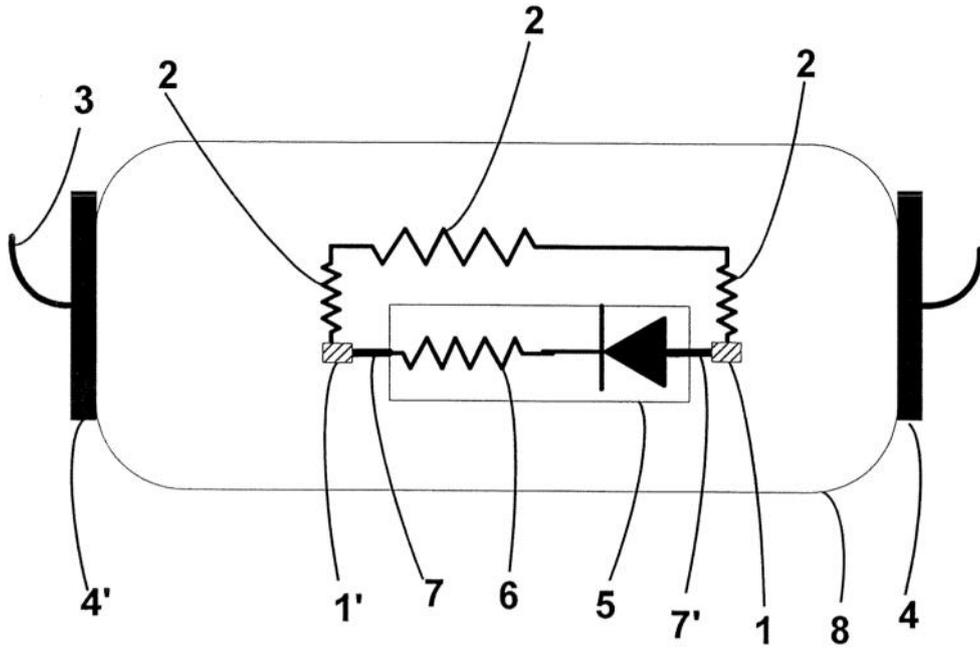


FIG. 3

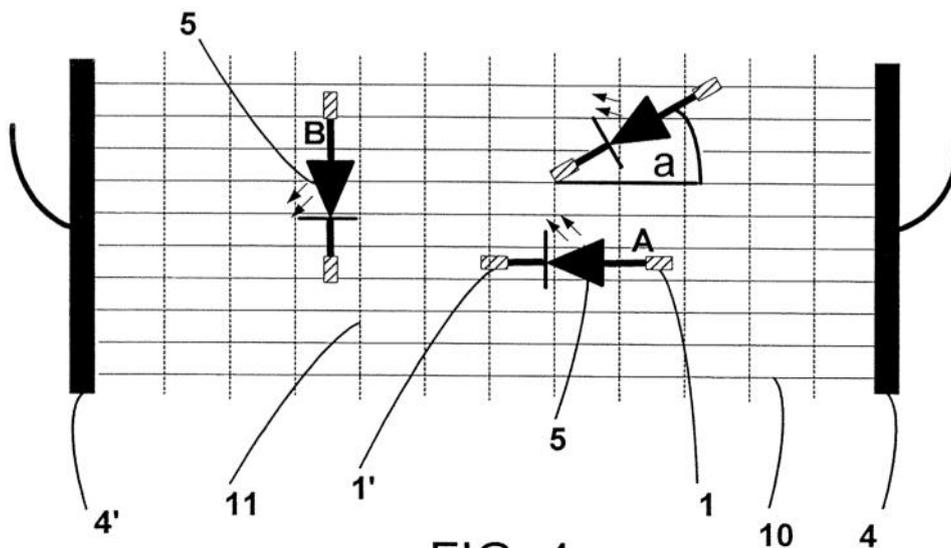


FIG. 4